

THESIS

MUNICH

1966

**Tierexperimentelle Untersuchungen
über den Einfluß einer Teilkörperbe-
strahlung im Kopf-Hals-Bereich auf
die Kolloid-Clearance der Leber**

Mohamad-Schafi\ Scheybani
Teheran/Iran

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

AUS INSTITUT UND POLIKLINIK FÜR PHYSIKALISCHE THERAPIE
UND RÖNTGENOLOGIE DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
„RIEDER-INSTITUT“

Direktor Prof. Dr. H. von Braunbehrens

**Tierexperimentelle Untersuchungen
über den Einfluß einer Teilkörperbe-
strahlung im Kopf-Hals-Bereich auf
die Kolloid-Clearance der Leber**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Mohamad-Schafi Scheybani
Teheran/Iran

München 1966

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. H. W. PABST
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. H. von BRAUNBEHRENS
Dekan:	Prof. Dr. M. KIESE

Tag der mündlichen Prüfung: 8. 11. 1966

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	5
II.	METHODIK UND VERSUCHSANORDNUNG	6
III.	ERGEBNISSE	12
	1. Reproduzierbarkeit der Ergebnisse.	12
	2. Einfluß ionisierender Strahlen auf die Leber- Durchblutung des Kaninchens.	15
	3. Statistischer Vergleich zwischen den Gruppen.	20
IV.	DISKUSSION	30
	1. Methode	30
	2. Ergebnisse	32
V.	ZUSAMMENFASSUNG	34
VI.	LITERATUR	35



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154017_0208

I. EINLEITUNG

Die Leber als die größte Drüse des menschlichen Organismus mit ihren zahlreichen lebenswichtigen Funktionen darf mit Sicherheit als das Hauptstoffwechselorgan bezeichnet werden. Die Frage der Strahlenempfindlichkeit dieses Organs konnte durch die bisherigen histologischen und funktionellen Untersuchungen der verschiedenen Autoren nicht eindeutig geklärt werden (5, 12, 33).

Unter anderem fand BLOOM (4) mit Hilfe histologischer Methoden nach Dosen bis zu 1000 R Ganzkörperbestrahlung bei Mäusen, Ratten und Kaninchen keine Veränderungen. BRECHER (5) fand ebenfalls bei weißen Mäusen nach 400 R Ganzkörperbestrahlung keine eindeutige morphologische Veränderung des RES. SCHERER (33) konnte dagegen bei Mäusen nach einmaliger Kopf- bzw. Extremitätenbestrahlung erhebliche Veränderungen des Chromatinnetzes sowie Größen- und Formveränderungen der Nuclearsubstanz nachweisen, die denen nach Ganzkörperbestrahlung nicht nachstehen, jedoch zum Teil einen anderen Rhythmus aufweisen.

DI LUZIO (7) beobachtete bei Ratten mit Hilfe von kolloidalem Gold nach 1040 R Ganzkörperbestrahlung nur eine periodische Verminderung der Phagozytose-Aktivität bis zu 72 Stunden. Nach GORDON (13) war die Phagozytose-Aktivität vermindert; die RES-Zellen waren zwar 3 Tage nach 800 R Ganzkörperbestrahlung imstande, die intravenös injizierten *Klebsiella pneumoniae* innerhalb einer halben Stunde vollständig zu filtrieren, jedoch nicht fähig, sie zu zerstören, so daß die Bakterien nach 8 Stunden wieder im peripheren Blut kreisten und sich bis zum Tode des Tieres rasch vermehrten. Für die Strahlenempfindlichkeit des reticuloendothelialen Systems spricht weiterhin die Unterdrückung der Antikörperbildung für eine gewisse Zeitspanne nach der Bestrahlung (35).

Nach einer Reihe biochemischer Arbeiten wird die Leber für das Strahlensyndrom verantwortlich gemacht (1, 16, 22). DIETEL (6) beobachtete bei 15 Frauen mit Strahlensyndrom eine völlige Rückbildung der Symptomatik innerhalb einer Stunde durch Injektion von 2 - 4 ml Hepatrat.

Wenig untersucht ist das Verhalten der Leberdurchblutung, dem eine führende Rolle für den Stoffwechsel des Organs auch bei Teilkörperbestrahlung zukommt.

In dieser Arbeit soll über das Verhalten der Leberdurchblutung bei Kaninchen nach Kopf-Hals-Bestrahlung unterschiedlicher Dosis mit Hilfe von radioaktivem Goldkolloid berichtet werden.

II. METHODIK UND VERSUCHSANORDNUNG

Die Speicherungsfunktion der Kupfferschen Sternzellen ermöglicht uns, durch Anwendung geeigneter kolloidaler Lösungen (19) Anhaltspunkte für die Durchblutungsverhältnisse der Leber zu gewinnen.

Neben J 131-Bengalrot, J 131-Albumin und anderen radioaktiv markierten Stoffen, die von der Leberzelle aufgenommen werden, ist besonders das Radiogold zur Bestimmung der Durchblutungsgröße der Leber geeignet (39). Das Goldkolloid ist leicht herzustellen, läßt sich dauerhaft stabilisieren und leicht sterilisieren. Bei einer bestimmten gleichmäßigen Teilchengröße besteht der Vorzug einer weitgehend quantitativen Elimination bei einer Leber-Passage.

Das intravenös applizierte Radiogold wird innerhalb von 20 - 30 Min. zu über 80 % von den RES-Zellen der Leber abgefangen (37). Da Radiogold neben der Beta-Strahlung auch Gamma-Strahlen emittiert, gibt die Messung der abfallenden Aktivität an der Körperoberfläche über einer von der Leber genügend weit entfernten großen Arterie Aufschluß über die Speicherung in den Kupfferschen Sternzellen und somit über die Leberdurchblutung.

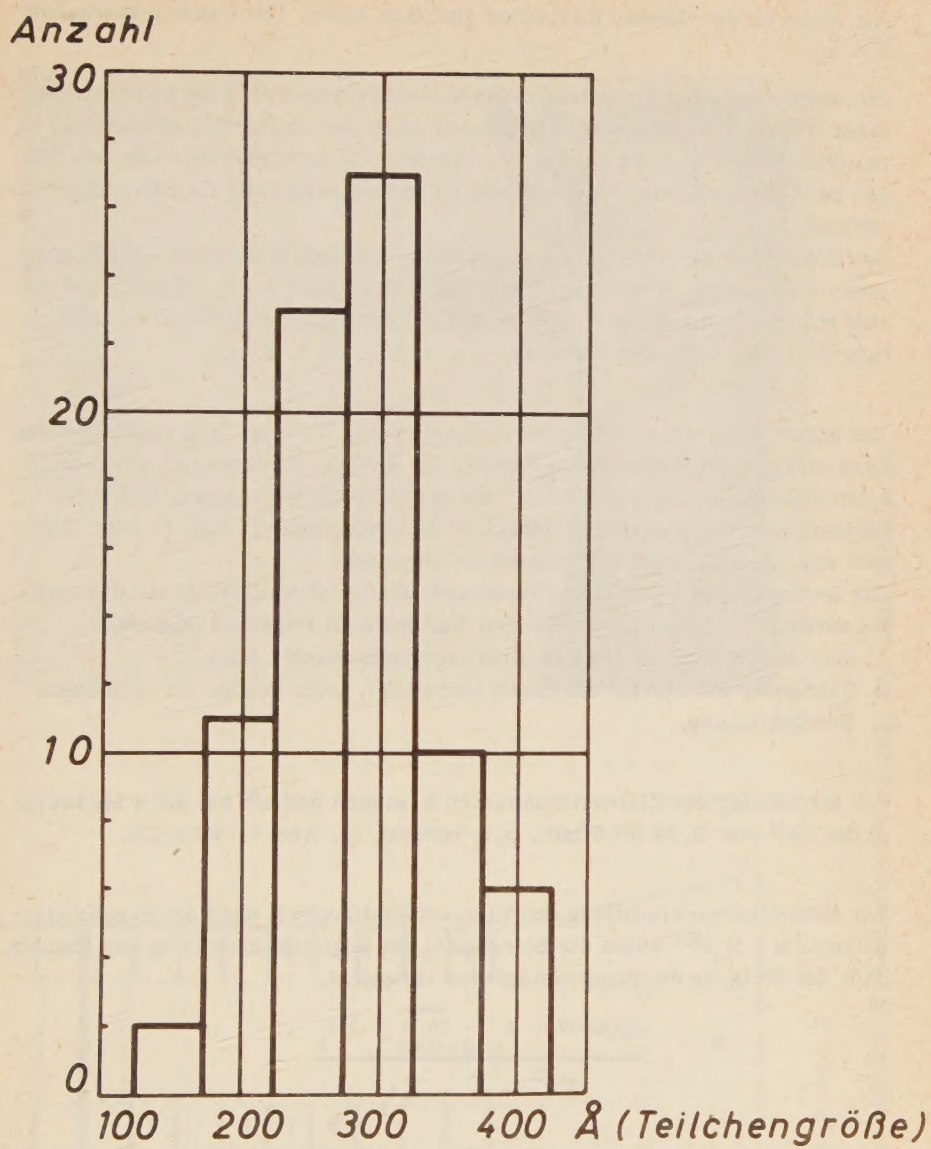
Auf Grund dieser Tatsache ermittelt unsere unblutige Methode am Kaninchen analog dem Verfahren nach VETTER (39) am Menschen die Kolloid-Clearance nach dem Exponentialsatz:

$$N = N_0 e^{Kt}$$

Hierin sind N_0 die Zählrate der Anfangskonzentration im Blut und N die Zählrate der Konzentration zur Zeit t . Die Konstante K , die hier als Klärwertskonstante bezeichnet wird, ist unter Berücksichtigung der "Kritischen Dosis" (3) ein Maß für die Leberdurchblutung.

Das von uns verwendete radioaktive Goldkolloid mit einer Halbwertszeit von 2,7 Tagen und einer mittleren Teilchengröße von 300 Å stammte vom COMMISSARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE, FRANCE.

Die radioaktive Konzentration der Lösung überstieg 30 mCi/ml bei einem Goldgehalt von 3,5 mg/ml; die Gelatine-Konzentration betrug 3 %, der Gehalt an Glukose (bzw. ihrer Abbauprodukte) 0,1 %. Die Lösung wies einen pH-Wert von 6 auf.



ABBILDUNG

Häufigkeitsverteilung der Teilchengröße des verwendeten Goldkolloids.

Als Versuchstiere dienten Kaninchen gleichen Alters. Das Gewicht betrug um 3,0 kg.

Zur Bestimmung der Plasmaverschwinderate benutzten wir eine Szintillations-sonde (Philips), die mit dem Kristallende nach oben in einen Untersatz aus Leichtmetallguß gestellt ist. Der strahlenempfindliche Teil wird mit den Ringen der Universalbleikammer und einem Deckel, ebenfalls aus Blei, abgeschirmt.

Das linke Ohr eines im Kaninchenkasten befindlichen Kaninchens wurde zwischen 2 Bleiringen 3 cm über der Sonde fixiert. Ein 4 mm dicker Abstandsring aus Pappe mit einer 6 cm breiten Aussparung ermöglichte die Einführung des Ohres in die Meßkammer. (s. Abb. 2 und 3, S. 9).

Zur Bestimmung des Nulleffektes wurde zunächst 10 Min. lang gemessen. Danach erfolgte die Injektion von 30-40 μ Ci Au 198, verdünnt mit physiologischer Kochsalzlösung auf 1 ml, in die äußere Vene des rechten Ohres. Die Messung erfolgte unmittelbar danach in Abständen von 75 Sec. (1 Min. Meßzeit und 1/4 Min. zum Registrieren der Impulse).

Die Auftragung der Meßwerte (Impulszahl abzüglich Nulleffekt) auf das semilogarithmische Papier gegen die Zeit ließ konstant folgendes erkennen:

1. Eine Abflachung des geraden Kurvenverlaufes nach 6 Min.
2. Eine große Streubreite des ersten Meßwertes, wohl infolge der schlechten Durchmischung.

Zur Berechnung der Klärwertskonstanten K wurden deshalb nur die 4 Meßwerte in der Zeit von 2,15 bis 6 Min. p.i. benutzt. (s. Abb. 4, Seite 10).

Zur rechnerischen Ermittlung der Klärwertskonstanten K nach der Exponentialfunktion $N = N_0 e^{Kt}$ wurde die Berechnung des Regressionskoeffizienten benutzt, da K der Steigung der Regressionsgraden entspricht.

$$K = \frac{\sum (\ln N_i \cdot t_i - \overline{\ln N} \cdot \sum t_i)}{\sum t_i^2 - \bar{t} \cdot \sum t_i}$$

Ersetzt man in dieser Formel den natürlichen durch den dekadischen Logarithmus, so läßt sich ihre Anwendung noch etwas vereinfachen:

$$K = \frac{\sum (\log N_i \cdot t_i) - \sum 10 g N_i \cdot \bar{t}}{\log e \cdot (\sum t_i^2 - \bar{t} \cdot \sum t_i)} \quad \log e = 0,4343$$

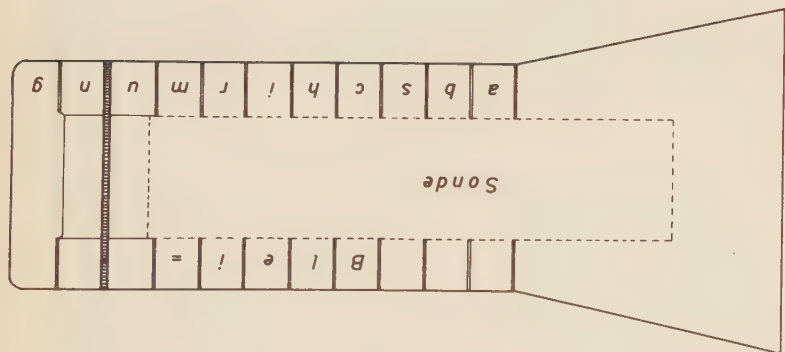


ABBILDUNG 2 und 3

Aufbau des Meßvorganges am Kaninchenohr (unblutig, mit Szintillationssonde)

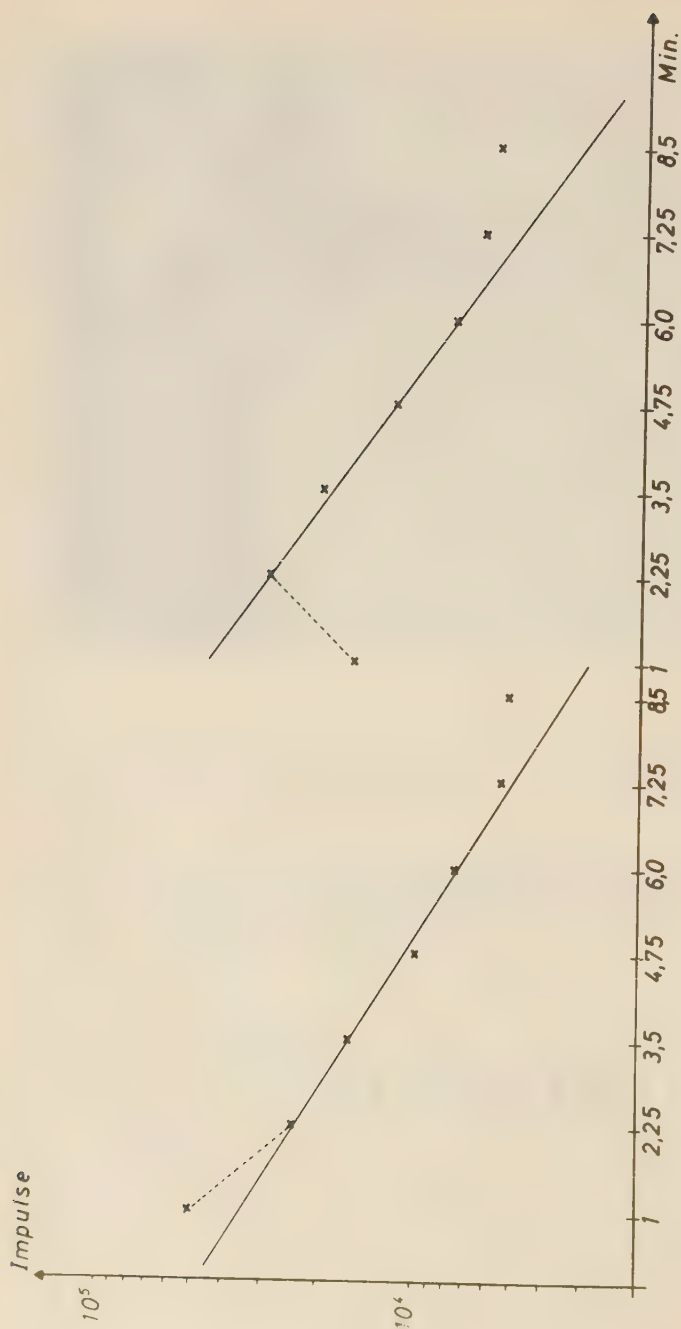


ABBILDUNG 4

Aktivitätsverlauf für eine Meßserie (Ordinate: semilogarithmische Impulshöhe, Abszisse: metrisch, Zeit in Min.)

Beispiel eines Meßprotokolls mit Berechnungsgang für K

N_i (Imp/min)	$\log N_i$	t_i (min)	t_i^2	$\log N_i t_i$
6667	3,82393	2,25	5,06	8,60384
4075	3,61013	3,50	12,25	12,63545
2677	3,42765	4,75	22,56	16,28133
1875	3,27323	6,00	36,00	19,63938
	14,13494	16,50	75,87	57,16000

$$K = \frac{57,16 - 57,30662}{0,4343 (75,87 - 4,125 \cdot 16,5)} = 0,3381$$

Zur statistischen Auswertung der Ergebnisse wurden zunächst für jede Gruppe der Mittelwert, die Varianz und die Standardabweichung berechnet und die Signifikanz der Mittelwertdifferenz mittels der t-Verteilung nach Student bestimmt. Dann wurden die Gruppen untereinander anhand der statistischen Modelle (18) auf Unterschiede zweier Durchschnitte bei paarweiser Anordnung der Meßwerte, auf Unterschiede zweier unabhängiger Durchschnitte und mehr als zwei Durchschnitte (einfache Varianzanalyse) sowie auf linearen Regressions- und Korrelationskoeffizienten untersucht. Weiter wurde die Zunahme und Abnahme der Leberdurchblutung anhand einer Vier-Felder-Tafel geprüft.

III. ERGEBNISSE

Im Rahmen der vorliegenden tierexperimentellen Arbeit wurden bei einer Anzahl von 40 Versuchstieren 32 auswertbare Tests durchgeführt, die drei Versuchsreihen umfassen:

- I. Reproduktionsreihe
- II. Kopf-Hals-Bestrahlung mit 500 R
- III. Kopf-Hals-Bestrahlung mit 1200 R

1. Reproduzierbarkeit der Ergebnisse

Zur Frage der Brauchbarkeit der Methode wurden 10 Kaninchen verwendet. Das Zeit-Intervall zwischen Erst- und Zweittest war nicht einheitlich (1 Std. bis 24 Std.). Die Klärwertkonstanten aus Erst- und Zweittest (K_a und K_b) unterscheiden sich im Durchschnitt um etwa 3,6 %.

TABELLE 1

Reproduzierbarkeit der Radiogoldclearance am Kaninchen

Nr.	K_a	K_b	$\frac{K_b}{K_a} = q$	$K_a - K_b = d$
1	0,3381	0,3341	0,988	0,0040
2	0,3494	0,3153	0,902	0,0341
3	0,2931	0,3230	1,102	-0,0299
4	0,4864	0,4675	0,961	0,0189
5	0,3598	0,4377	1,216	-0,0779
6	0,3301	0,4182	1,266	-0,0881
7	0,3575	0,3257	0,911	0,0318
8	0,3217	0,3383	1,051	-0,0166
9	0,3756	0,3248	0,864	0,0508
10	0,3835	0,4226	1,101	-0,0391
Summe	3,5952	3,7072	10,362	-0,1120

Mittelwert des Quotienten und der Differenz:

$$\bar{q} = 1,0362$$

$$\bar{d} = 0,0112$$

Standardabweichung der Differenz:

$$s_d = 0,048$$

$$t = 0,74$$

Berechnung der Standardabweichung:

Mittelwert: $\bar{x} = \frac{\sum x}{N}$

Varianz: $s^2 = \frac{\sum x^2 - (\sum x)^2 / N}{N - 1}$ und Standardabweichung: s

Standardabweichung für $K_a = 0,051$, für $K_b = 0,058$

Prüfung der Signifikanz (mittels der t-Verteilung nach Student):

$$t = \frac{\bar{d}}{s_d} \quad s_d^2 = \frac{1}{(N - 1)} (\sum d^2 - \bar{d} \sum d)$$

s_d = Standardabweichung der Mittelwertdifferenzen

$$s_d^2 = 0,000226 \quad s_d = 0,015$$

$$t = 0,74$$

Die einem $t = 0,74$ zugehörige Irrtumswahrscheinlichkeit liegt bei einem Freiheitsgrad von $N - 1 = 9$ zwischen 50 und 60 %. Somit dürfte der Mittelwert der Konstantendifferenzen nur zufällig von Null abweichen.

Zur Berechnung des Normalbereiches der Klärwertskonstanten standen uns 42 Leerteste zur Verfügung. Die durchschnittliche Klärwertskonstante betrug 0,356. Der dazugehörige Normal-Bereich $\bar{x} \pm 2s$ lag zwischen 0,252 und 0,460. Von diesem Bereich werden 92 % aller zufälligen Abweichungen vom Mittelwert $\bar{x}$ erfaßt. (s. Abb.5, Seite 14).

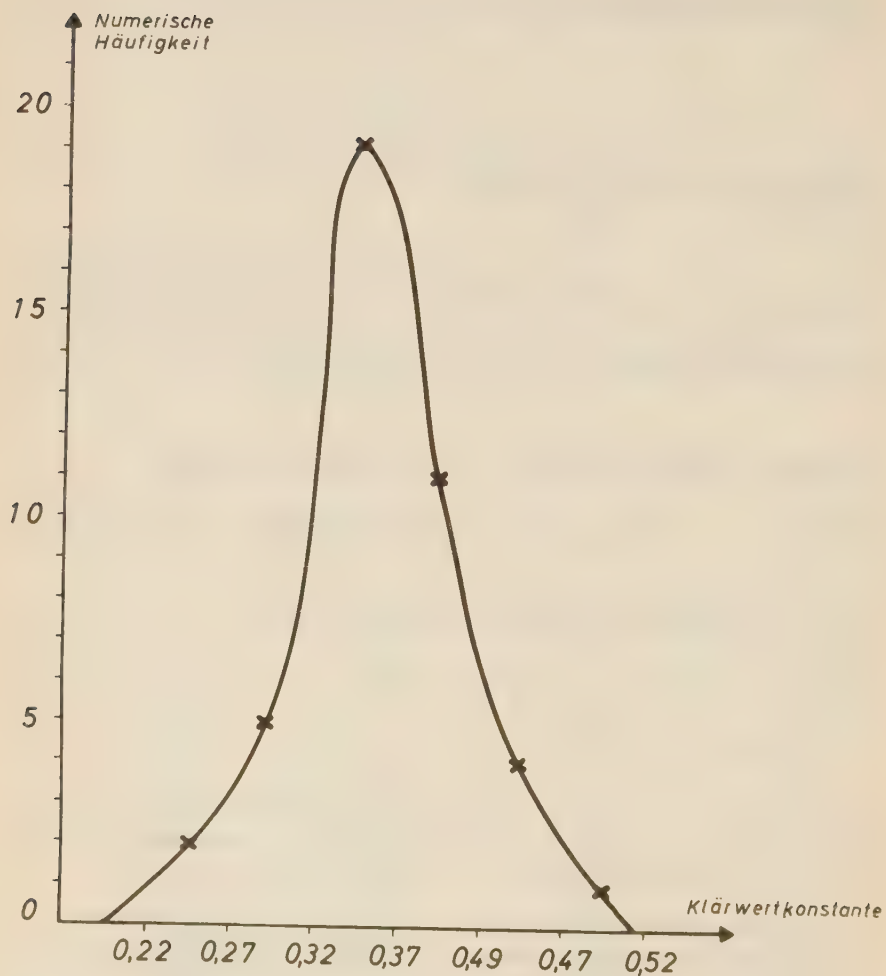


ABBILDUNG 5

Häufigkeitsverteilung der 42 Klärwertkonstanten aus den Testungen der unbestrahlten Tiere (Leerwerte).

2. Einfluß ionisierender Strahlen auf die Leber-Durchblutung des Kaninchens

Bei den II. und III. Versuchsreihen führten wir eine Teilkörperbestrahlung durch und applizierten mit dem Röntgen-Therapie-Gerät "Müller RT 250" auf ein Kopf-Hals-Feld (fronto-occipital) bei der II. Versuchsreihe, bestehend aus 10 Kaninchen, eine einmalige Dosis von 500 R und bei der III. Versuchsreihe, bestehend aus 12 Kaninchen, eine Einzeitdosis von 1200 R.

Der übrige Körper wurde wegen der Streustrahlung mit Bleiplatten abgedeckt. Bei einem Fokus-Haut-Abstand von 40 cm, einer Feldgröße von 10 x 15 cm, einer Filterung von 1 mm Cu, der Spannung von 200 KV und der Stromstärke von 20 mA ergaben sich am verwendeten Gerät für 500 R eine Bestrahlungszeit von 4 Minuten und 13 Sekunden und für 1200 R eine Bestrahlungszeit von 11 Min. und 36 Sek.

K_a stellt die Klärwertkonstante des Ersttestes, K_b die des Testes nach 24 Stunden dar.

Bei der III. Versuchsreihe wurden weitere Klärwertkonstanten nach 48 Std. (K_c), 5 (K_d) und 10 (K_e) Tagen bestimmt.

TABELLE 2

Statistische Berechnung der Ergebnisse bei Kopf-Hals-Bestrahlung mit 500 R nach 24 Std.

Nr.	K_a	K_b	$\frac{K_b}{K_a} = q$	$K_a - K_b = d$
1	0,3381	0,3200	0,946	0,0181
2	0,2282	0,2363	1,035	-0,0081
3	0,3494	0,4303	1,231	-0,0809
4	0,2931	0,3581	1,221	-0,0650
5	0,3605	0,4211	1,168	-0,0609
6	0,3090	0,3997	1,293	-0,0907
7	0,3895	0,4277	1,098	-0,0382
8	0,2493	0,3837	1,539	-0,1344
9	0,3217	0,4161	1,293	-0,0944
10	0,3693	0,3736	1,011	-0,0043
Summe	3,2081	3,7666	11,835	-0,5588
Mittelwert			$\bar{q} = 1,183$	$\bar{d} = -0,0558$
Standardabweichung				0,0474

$$t = 3,72$$

Die zu dem t-Wert gehörige Irrtumswahrscheinlichkeit liegt unter 0,5 %, somit ist die Null-Hypothese zu verwerfen und die prozentuale Zunahme der Leberdurchblutung um 18 % ist statistisch signifikant.

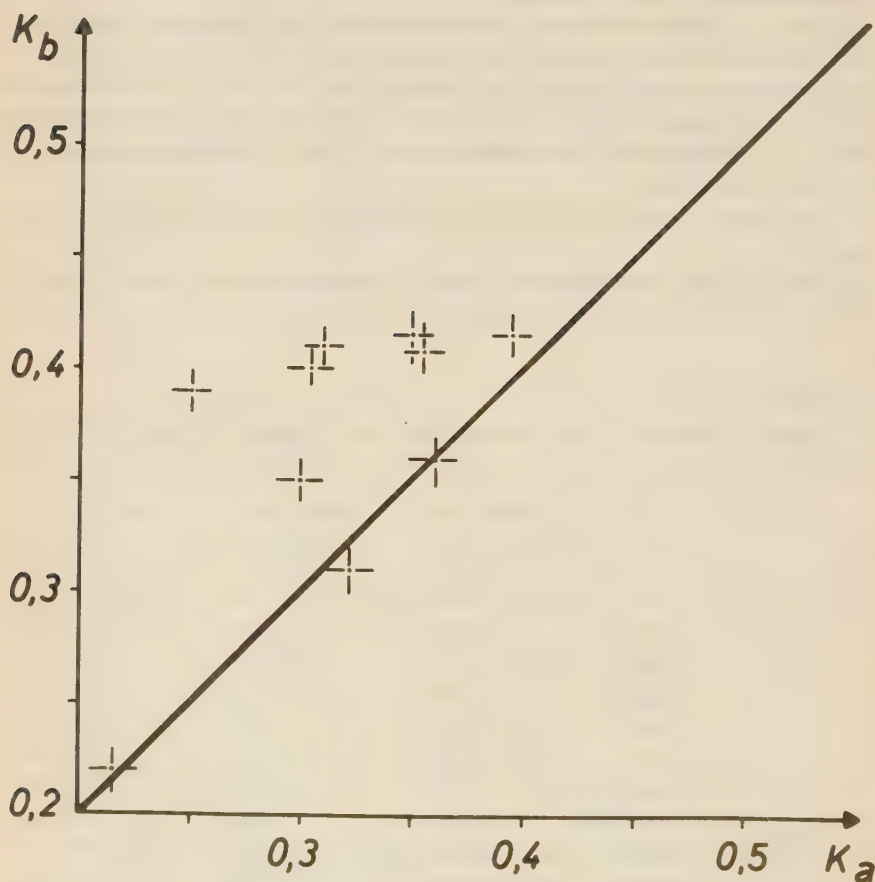


ABBILDUNG 6

Das Verhalten der Radiogoldclearance bei Kopf-Hals-Bestrahlung von 10 Kaninchen mit 500 R nach 24 Std.

Die Kreuze sind die Schnittpunkte der in Tabelle 2 enthaltenen Klärwertkonstanten K_a und K_b .

TABELLE 3

Statistische Berechnung der Ergebnisse bei Kopf-Hals-Bestrahlung mit 1200 R nach 24 und 48 Stunden sowie 5 und 10 Tagen

Nr.	K _a	K _b	K _c	K _d	K _e	q _b	d _b	q _c	d _c	q _d	d _d	q _e	d _e
1	0,3855	0,3961	0,4005	0,3959	-	1,027	-0,0106	1,038	-0,0150	1,026	-0,0104	-	-
2	0,2911	0,4255	0,3623	0,3120	0,4541	1,461	-0,1344	1,244	-0,0712	1,071	-0,0209	1,559	-0,1630
3	0,4035	0,1902	0,3631	0,4117	0,3089	0,471	-0,2133	0,899	0,0404	1,020	-0,0291	0,765	0,0946
4	0,3714	0,3287	0,4033	0,1849	0,1959	0,885	0,0427	1,085	-0,0319	0,497	0,1865	0,527	0,1755
5	0,3488	0,3460	0,3266	0,3521	0,4270	0,991	0,0028	0,936	0,0222	1,009	-0,0033	1,224	-0,0782
6	0,3776	0,3513	0,3041	0,3451	0,2813	0,980	0,0263	0,805	0,0735	0,913	0,0325	0,744	0,0963
7	0,3549	0,3174	0,2485	0,2638	0,2158	0,894	0,0375	0,700	0,1064	0,743	0,0311	0,608	0,1391
8	0,3965	0,3728	0,2211	0,3309	0,2753	0,940	0,0237	0,557	0,1754	0,894	0,0656	0,694	0,1212
9	0,3262	0,2660	0,4178	0,3454	0,3864	0,815	0,0602	1,408	-0,0916	1,058	-0,0192	1,184	-0,0302
10	0,4105	0,3452	0,3128	-	0,3218	0,840	0,0653	0,761	0,0977	-	-	0,783	0,0887
11	0,3779	0,3488	0,2224	0,3641	0,2504	0,922	0,0291	0,588	0,1555	0,963	0,0138	0,662	0,1275
12	0,4322	0,3997	0,3254	0,3721	0,3812	0,924	0,0325	0,752	0,1068	0,860	0,0601	0,881	0,0510
Summe	4,4761	4,0877	3,9079	3,6780	3,4981	11,100	0,3884	10,773	0,5682	9,994	0,3667	9,631	0,5925
Mittelwert						0,925	0,0324	0,897	0,0474	0,908	0,0333	0,875	0,0539
Standardabweichung							0,077		0,088		0,065		0,1068
t							1,45		1,86		1,71		1,67

(d entspricht jeweils der Differenz zwischen K_a - K_b, K_c, K_d, K_e)

Die zugehörige Irrtumswahrscheinlichkeit liegt für $t = 1,45$ zwischen 10 und 20 %, für $t = 1,86$ zwischen 5 und 10 %, für $t = 1,71$ zwischen 10 und 20 % und für $t = 1,67$ zwischen 10 und 20 %. Es zeigt sich somit, daß die statistische Sicherheit bei allen gebildeten Differenzen zunächst höher als der biologisch zulässige Wert $IW = 5\%$ ist. Eine gesicherte Differenz zwischen den einzelnen zeitlich getrennten Meßreihen besteht bei der Anwendung dieses statistischen Modells nicht. Die Höhe der Irrtumswahrscheinlichkeit läßt die Möglichkeit offen, daß bei einer Vergrößerung von N die Differenzen signifikant werden.

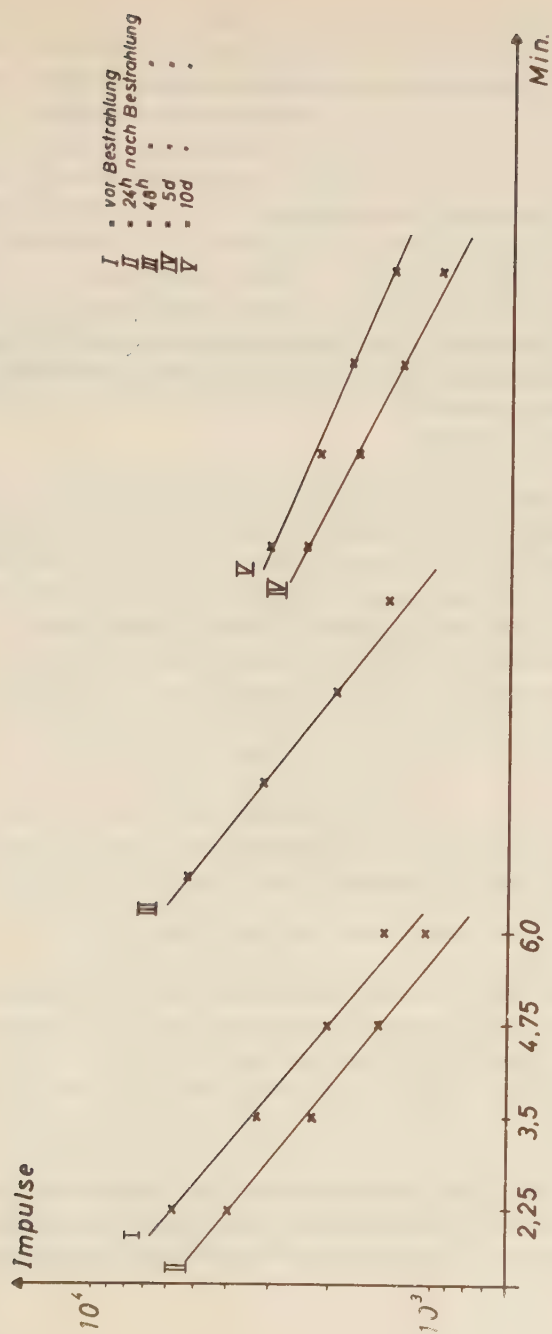


ABBILDUNG 7

Kurvenverlauf bei einem Versuch nach 1200 R (Abszisse, Zeit post inject; Ordinate: Impulse/min)

3. Statistischer Vergleich zwischen den Gruppen

1. Außer den Mittelwerten wurden für jede Gruppe und innerhalb der Gruppen für jede Reihe die Varianz und die Standardabweichung berechnet, zusätzlich das Vertrauensintervall für den Mittelwert bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit (IW) von 5 %.

Die Anzahl der Meßwerte innerhalb des Vertrauensintervalles ergibt einen Hinweis auf die Streuung und die Wertbarkeit der Versuchsergebnisse. Diese Anzahl wurde zusätzlich als Prozentsatz der Gesamt-N jeder einzelnen Reihe ausgedrückt (s. Tabelle 4).

In der letzten Reihe findet sich das zusammenfassende Ergebnis; bis auf Gruppe I, Reihe Reproduktionen, weisen alle Reihen eine deutliche Signifikanz in bezug auf die Verteilung der Einzelwerte innerhalb der Vertrauensgrenzen auf. Die Reihe Reproduktionsversuche hat in bezug auf die Normalverteilung keine eindeutige Signifikanz ergeben.

2. Soweit am gleichen Untersuchungstier mehrere Untersuchungen im Sinne des Reproduktionsversuches vorgenommen wurden, sind die Ergebnisse nach dem statistischen Modell: "Vergleich zweier Durchschnitte bei paarweiser Anordnung der Meßwerte" auf statistisch signifikante Unterschiede untersucht. Gleichzeitig wurden der Mittelwert der Reihendifferenzen, deren Varianz und Standardabweichung bestimmt. Die IW, die hingenommen werden muß, um die Null-Hypothese verwerfen zu können, wurde nach dem t-Test (Student-Verteilung) bestimmt.

Dabei wurden innerhalb der Gruppen alle Reihen untereinander verglichen (s. Tabelle 5).

Ergebnis: Nur in Gruppe II (Vergleich Leertest mit 24 Std. nach Kopf-Hals-Bestrahlung mit 500 R) ergibt sich ein signifikanter Unterschied in bezug auf die mit der Radiogold-Clearance bestimmten Leberdurchblutung (IW = 0,5 %).

In allen anderen Reihen besteht keine statistisch beweisbare Differenz der Leberdurchblutung.

In Gruppe III (Bestrahlung der Kopf-Hals-Region mit 1200 R) lassen die Ergebnisse der statistisch berechneten IW vermuten, daß bei größerer Anzahl von N eine Änderung der IW eintreten könnte (IW = 10 - 20 %).

Gleiche Reihen der verschiedenen Gruppen besitzen Varianzhomogenität.

3. Vergleicht man die gleichsinnigen Reihen der Gruppen untereinander (statistisches Modell: "Vergleich zweier unabhängiger Durchschnitte") mittels F-Test, so ergibt sich zwar in allen Fällen Varianzhomogenität zwischen den Gruppen (Empirisches F in jedem Falle kleiner als das zugehörige tabellierte F),

die errechnete IW nach dem t-Test

$$t = \frac{(\bar{x} - \bar{y})}{\sqrt{\frac{\sum x_i^2 - (\sum x_i)^2/n + \sum y_i^2 - (\sum y_i)^2/m}{n + m - 2}} \cdot \sqrt{\frac{n + m}{n \cdot m}}}$$

läßt jedoch keine signifikante Differenz erkennen (s. Tabelle 6).

Als Ergebnis darf deshalb geschlossen werden: gleichsinnige Reihen verschiedener Gruppen zeigen durchschnittlich gleiche Werte für die Leberdurchblutung. Dieses Ergebnis spricht gleichzeitig für die Reproduzierbarkeit der Methode.

4. In der Tabelle 7 sind die Ergebnisse für die linearen Regressionskoeffizienten b_x und b_y , sowie die Korrelationskoeffizienten r und das Bestimmtheitsmaß r^2 wiedergegeben.

$$b_x = \frac{\sum x_i \cdot y_i - \sum x_i \cdot \sum y_i / n}{\sum x_i^2 - (\sum x_i)^2 / n}$$

$$b_y = \frac{\sum x_i \cdot y_i - \sum x_i \cdot \sum y_i / n}{\sum y_i^2 - (\sum y_i)^2 / n}$$

$$r = \frac{\sum x_i \cdot y_i - \sum x_i \cdot \sum y_i / n}{\sqrt{\sum x_i^2 - (\sum x_i)^2 / n} \cdot \sqrt{\sum y_i^2 - (\sum y_i)^2 / n}}$$

Für das statistische Modell Reproduktion - Leertest, sowie für den Vergleich Leertest - 24 Std. nach Bestrahlung mit 500 R ergibt sich ein statistisch signifikanter Korrelationskoeffizient gegen Null. Für die Gruppierung 24 Std. nach

Für das statistische Modell Reproduktion - Leertest, sowie für den Vergleich Leertest - 24 Std. nach Bestrahlung mit 500 R ergibt sich ein statistisch signifikanter Korrelationskoeffizient gegen Null. Für die Gruppierung 24 Std. nach 1200 R und 48 Std. nach 1200 R ist keine Signifikanz gegeben. Die Werte lassen erkennen, daß bei den beiden genannten statistischen Gruppen eine innige Abhängigkeit des Zweitwertes vom Ersttest besteht, d. h. daß der Zweitwert nur zu $1-r^2 = 53,0$ bzw. $56,8\%$ von anderen individuellen Faktoren bestimmt wird. Der Zusammenhang zwischen Erst- und Zweittest ist derart, daß der Erstwert zu $56,9$ bzw. $43,2\%$ von den gleichen Größen bestimmt wird, die auch den Zweitwert bestimmen. Es besteht somit eine echte Korrelation.

Ergebnis: Zwischen der Leberdurchblutung 24 Std. nach Bestrahlung bzw. 48 Std. nach Bestrahlung mit 1200 R ist kein innerer Zusammenhang gegeben. Die Faktoren, die die Leberdurchblutung bestimmen, sind nicht miteinander identisch. Bei den Gruppen Reproduktion-Leertest und Leertest-24 Std. nach 500 R liegt jedoch eine weitgehende Übereinstimmung dieser Faktoren vor.

5. Die Ergebnisse für die Leberdurchblutung wurden zusätzlich noch anhand der Zunahme- oder Abnahmehäufigkeit bei verschiedener statistischer Gruppierung mittels einer 4-Felder-Tafel untersucht (s. Tabelle 8).

$$\delta = \frac{c+d}{N} \cdot (b+d)$$

$$\Delta = a - \alpha = b - \beta = c - \gamma = d - \delta$$

$$\chi^2 = \Delta^2 \left(\frac{1}{\alpha} + \frac{1}{\beta} + \frac{1}{\gamma} + \frac{1}{\delta} \right)$$

Die errechneten Chi-Quadrat-Werte lassen lediglich für die statistische Gruppierung 500 R/1200 R eine sichere Verwerfung der Null-Hypothese zu. Hier ergibt sich eine IW von $0,05\%$, was mit hoher Wahrscheinlichkeit dafür spricht, daß hier die Leberdurchblutung signifikant verschieden ist (s. auch Tabelle 5).

6. Schließlich wurden in Tabelle 9 die Ergebnisse der Varianzanalyse (Statistisches Verfahren: "Vergleich von mehr als zwei Durchschnitten-Einfache Varianzanalyse") zusammengestellt.

Die Untersuchung wurde getrennt nach Gruppen durchgeführt. Es wurde die Varianzdifferenz zwischen den Reihen ermittelt. Eine sichere Differenz ergibt sich in Gruppe II beim Vergleich Leertest - nach Bestrahlung mit 500 R und in Gruppe III beim Vergleich der Reihe Leertest - 10 Tage nach Bestrahlung

mit 1200 R.

In diesen beiden Fällen ergibt sich eine IW kleiner als 5 %. Alle anderen Vergleiche innerhalb der Gruppen zeigen eine höhere IW als 5 %, wenn man die Null-Hypothese verwerfen will.

Ergebnis: Auf Grund der einfachen Varianzanalyse muß angenommen werden, daß zwischen der Leberdurchblutung vor und nach 24 Std. nach Bestrahlung mit 500 R ein statistisch signifikanter Unterschied besteht (IW = 5 %). Eine ebenfalls statistisch gesicherte Differenz besteht zwischen Leertest und 10 Tage nach Bestrahlung mit 1200 R (IW = 5 %).

Zusammenfassung: Die statistische Überprüfung der mit der Radiogoldclearance gewonnenen Werte für die Leberdurchblutung läßt folgendes erkennen:

1. Die Methode ist reproduzierbar.
2. Nach Bestrahlung der Kopf-Hals-Region des Kaninchens mit 500 R ergibt sich eine eindeutige Differenz zwischen der Leberclearance vor und 24 Std. nach Bestrahlung. Die Durchblutung wird um 18 % erhöht.
3. Die Bestrahlung der Kopf-Hals-Region des Kaninchens mit 1200 R ergibt für die Zeitintervalle vor der Bestrahlung und 24 Std., 48 Std., 5 Tage und 10 Tage nach Bestrahlung keine statistisch signifikante Veränderung der Leberdurchblutung.

Vereinzelte aufgetretene Werte für die IW, die als gerade noch signifikant für die Differenz der Leberdurchblutung bezeichnet werden können, liegen innerhalb der für biologische Untersuchung zulässige IW-Quote an der obersten Grenze. Sie sind bei Überprüfung mit statistischen Testmethoden höherer Empfindlichkeit nicht zu verifizieren und müssen daher als zufällig angesprochen werden.

TABELLE 4

Berechnung von Mittelwert, Varianz und Vertrauensintervall für den unbekannten Mittelwert μ bei IW 5 %
(einschließlich Signifikanzurteil für Verteilung)

Gruppe	Reihe	N	$\bar{x}$	s^2	s	Vertrauensintervall für μ bei 5 % IW					Signifik. Urteil
						Untere Vertr. Grenze	Obere Vertr. Grenze	N inner- halb	Anzahl in % v. N.	Vertr. Koeff.	
I	Leer-T	10	0,3595	0,0026	0,0510	0,3225	0,3965	7	70 %	0,0369	++ (+)
	Repro.	10	0,3707	0,0034	0,0583	0,3290	0,4123	2	20 %	0,0416	
II	Leer-T	10	0,3208	0,0027	0,0519	0,2836	0,3579	5	50 %	0,0371	++
	500 R	10	0,3766	0,0036	0,0603	0,3335	0,4197	5	50 %	0,0430	
III	Leer-T	12	0,3730	0,0014	0,0336	0,3485	0,3974	7	58 %	0,0244	++
	24 h	12	0,3406	0,0040	0,0632	0,3005	0,3807	7	58 %	0,0401	
	48 h	12	0,3256	0,0046	0,0680	0,2824	0,3688	6	50 %	0,0432	++
	5 d	11	0,3343	0,0050	0,0710	0,2866	0,3820	7	64 %	0,0477	
	10 d	11	0,3180	0,0072	0,0849	0,2609	0,3750	4	36 %	0,0570	+

TABELLE 5

Signifikanz der Differenzwerte zwischen den Reihen (Stat. Modell; Vergleich zweier Durchschnitte bei paarweiser Anordnung der Meßwerte)

Gruppe	Diff. - Paar	N (Paar)	$\bar{d}$	s_d^2	s	t - Test			Signif. Urteil
						t-emp.	t-tab.	IW %	
I	Leer-T. - Rep.	10	0,0112	0,0023	0,048	0,74	0,70	50	--
II	Leer-T. - 500 R	10	0,0559	0,0023	0,0474	3,72	3,50	0,5	++
III	Leer-T. - 24 h (1200 R)	12	0,0324	0,006	0,077	1,45	1,36	20	-
	Leer-T. - 48 h	12	0,0474	0,0078	0,088	1,86	1,80	10	-
	Leer-T. - 5 d	11	0,0333	0,0041	0,065	1,71	1,37	20	-
	Leer-T. - 10 d	11	0,0539	0,0114	0,1068	1,67	1,37	20	-
	K _a - K _b	12	0,015	0,0093	0,0966	0,53	0,40	70	--
	K _b - K _c	11	0,0059	0,0094	0,0971	0,02	0,01	99	--
	K _b - K _d	11	0,0285	0,01	0,1	0,95	0,88	40	--
	K _c - K _d	11	0,0075	0,0094	0,097	0,25	0,13	90	--
	K _c - K _e	11	0,0008	0,0073	0,086	0,03	0,02	98	--
	K _d - K _e	11	0,0096	0,006	0,077	0,41	0,40	70	--

TABELLE 6

Vergleich der Gruppendurchschnitte

(stat.: Nach Vergleich zweier unabhängiger Durchschnitte)

Stat. Modell	F-Test bei IW 5%			t-Test			Signif. Urteil
	F-emp.	F-tab.	Varianzhomogenität	t-emp.	t-tab.	IW	
Leer-T. d. Gr. I Leer-T. d. Gr. II	1,00	3,18	ja	0,49	0,39	70%	--
Leer-T. d. Gr. I Leer-T. d. Gr. III	1,79	2,90	ja	0,12	0,06	95%	---
Leer-T. d. Gr. II Leer-T. d. Gr. III	1,81	2,90	ja	0,47	0,39	70%	--
24 h-T. d. Gr. II 24 h-T. d. Gr. III	1,10	3,10	ja	0,23	0,13	90%	---
24 h-T. d. Gr. II 10 d-T. d. Gr. III	1,98	3,14	ja	0,23	0,13	90%	---

TABELLE 7

Berechnung von linearen Regressions- und Korrelationskoeffizienten

Stat. Modell	N	Korrelations- koeffizienten r	Signifikanz von r gegen 0 bei 5% IW	Bestimmt- heitsmaß r^2	$1-r^2$	b_x	b_y
Leer-T. Reprodukt.	10	0,685	0,6021	0,4692	0,5308	0,603	0,765
Leer-T. 500 R - 24 h	10	0,657	0,6021	0,4316	0,5684	0,561	0,756
1200 R - 24 h 1200 R - 48 h	12	0,096	0,5529	0,0092	0,9908	0,056	0,152

TABELLE 8

Chi-Quadrat-Test für Zunahme und Abnahme der Einzelwerte

Stat. Modell	Zunahme	Abnahme	errechn. χ^2	IW	N	Signifik. Urteil
Repr. - 500 R	$\frac{5}{9}$ 14	$\frac{5}{1}$ 5	3,79	10 %	20	-
Repr. - 1200 R	$\frac{5}{2}$ 7	$\frac{5}{10}$ 15	3,05	50 %	22	--
500 R - 1200 R	$\frac{9}{2}$ 11	$\frac{1}{10}$ 11	12,32	0,05 %	22	+++
24 h - 48 h (1200 R)	$\frac{2}{4}$ 6	$\frac{10}{8}$ 18	0,88	40 %	24	--
24 h - 5 d	$\frac{2}{5}$ 7	$\frac{10}{7}$ 17	1,81	20 %	24	-
24 h - 10 d	$\frac{2}{3}$ 5	$\frac{10}{8}$ 18	0,16	70 %	23	--
48 h - 10 d	$\frac{4}{3}$ 7	$\frac{8}{8}$ 16	0,07	80 %	23	---

TABELLE 9

Vergleich von mehr als zwei Durchschnitten
(einfache Varianzanalyse)

Gruppe	N	$\bar{x}$	F - T e s t			DO innerhalb	t - T e s t (IW)								signif. Urteil		
			F-emp.	F-tab.	IW		1/2	1/3	1/4	1/5	2/3	2/4	2/5	3/4		3/5	4/5
I Leer-T. Reprod.	10	0,3595	3,35	4,41	5 %	0,00305	>5 %										-
	10	0,3707															
II Leer-T. 500 R	10	0,3208	4,85	4,41	5 %	0,00317	5 %										+
	10	0,3767															
III Leer-T. 24 h (1200 F) 48 h 5 d 10 d	12	0,3730	1,23	2,55	5 %	0,004	>5 %	>5 %	>5 %	>5 %	>5 %	>5 %	>5 %	>5 %	>5 %	>1/5 + sonst-	
	12	0,3406															
	12	0,3256															
	11	0,3344															
	11	0,3180															

IV. DISKUSSION

1. Methode

Die Bestimmung der Blutverschwinderate eines i.v.injizierten Kolloids, die auf die Größe der Leberdurchblutung schließen läßt, wurde 1951 von SHEPPARD et al. (34) beschrieben. In der Folgezeit erfuhr die Methode eine ständige Entwicklung und schließlich entstand durch die Verwendung von kolloidalem Gold, welches eine Messung der abfallenden Aktivität an der Körperoberfläche erlaubt, für die Klinik eine einfache unblutige Methode zur Bestimmung der Leberdurchblutung.

Über die Frage der Brauchbarkeit dieser Methode und ihrer Fehlerquellen gibt es zahlreiche Untersuchungen (17, 19, 20, 29). Wir möchten aber hier nur kurz auf die Hauptprinzipien der Methode eingehen.

Die selektive Elimination des Goldkolloids durch das RES, speziell durch die Kupfferschen Sternzellen der Leber, dürfte in erster Linie von der intravenös applizierten Kolloidmenge abhängig sein.

Für jedes Kolloid gibt es eine "kritische Dosis" (3), die zur Bestimmung der Leberdurchblutung nicht überschritten werden darf. Bei Applikation von kleinen Dosen wird die Elimination praktisch nur von der Durchblutung bestimmt und ist unabhängig von der Aktivität des RES (11).

Die Überschreitung der "kritischen Dosis" und graduelle Absättigung der RES-Kapazität macht es möglich, die Speicherkapazität zu bestimmen.

MEREDITH (25) gibt für die Speicherkapazität der Kaninchenleber eine Substanzmenge von $100 \mu\text{g/kg}$ Körpergewicht an, so daß wir bei unserer Dosis von $30 - 40 \mu\text{Ci Au } 198$ mit einer spezifischen Aktivität von über 30 mCi/ml trotz wiederholten Versuchen an einem Kaninchen (Gewicht um $3,0 \text{ kg}$) weit unter der angegebenen Dosis blieben. Die Möglichkeit des Auftretens eines "overloading-effects" war somit nicht gegeben.

Über die Abhängigkeit der Leberclearance von der Partikelgröße des Kolloids existieren verschiedene Arbeiten (38, 40). HÖFER et al. (19) halten eine Partikelgröße von etwa $300 \text{ \AA}$ für optimal und geben beim Menschen eine durchschnittliche Klärwertskonstante von $0,23 \text{ an}$. PABST et al. (29) fanden bei einer mittleren Teilchengröße von $55 \text{ \AA}$ eine durchschnittliche Klärwertskonstante von $0,146$.

Dieser Unterschied konnte jedoch bei unseren Tierexperimenten unter Berücksichtigung der Verschiedenheit der Technik (blutig und unblutig) nicht bestätigt werden; die durchschnittliche Klärwertskonstante lag bei dem CEA-Kolloid mit

einer Partikelgröße von $300 \pm 100 \text{ \AA}$ um 0,365 und bei Amersham-Kolloid mit einer mittleren Teilchengröße von $55 \text{ \AA}$ um 0,343 (41).

Obwohl KELLERSOHN (21) bei schweren Lebercirrhosen nach Injektion eines Radiogolds das Knochenmark szintigraphisch darstellen konnte und HÖFER et al. (19) bei Polycythämien eine abnorm hohe Kolloidaufnahme in das Knochenmark fanden, dürfte uns die extrahepatische Speicherung im Rahmen dieser Arbeit nicht interessieren, weil diese bei gesunder Leber aus hämodynamischen Gründen nicht zum Ausdruck kommt (11).

Eine weitere wichtige Rolle spielt auch eine vollkommene Durchmischung des injizierten Kolloids.

HÖFER und VETTER konnten bei gleichzeitiger Bestimmung der Kolloidclearance an der Körperoberfläche über Kopf und Bein zeigen, daß die gemessene Verschwinderate über den unteren Extremitäten infolge der geringeren Durchblutung deutlich kleiner ist. HÖFER (19) berichtet wiederum, daß bei Messung über dem Kopf neben der abnehmenden Blutaktivität auch eine ansteigende Aktivität durch Speicherung des Kolloids im Knochenmark des Schädels mitgemessen wird, die zu einer beträchtlichen Beeinflussung der Clearancekurve führt. Diese Fehlerquelle ist ebenfalls bei unserer unblutigen Methode ohne Bedeutung, da das Kaninchenohr zwischen den Bleiringen gut gegen die Streustrahlung abgeschirmt war.

Unblutige Verfahren sind von mehreren Autoren an Mensch und Tier beschrieben; RESTREPO (32) brachte zu diesem Zweck bei Versuchen am Hund den Szintillationszähler seitlich am Nacken an, während MEREDITH (25) den Zähler dicht am Kopf des Kaninchens befestigte. Nach VETTER (39) wurde beim Menschen die Sonde zwischen beide Waden gelegt.

Wir fixierten das Kaninchenohr zwischen den Ringen der Universalbleikammer von 35 cm Wandstärke über der Meßsonde.

Das verwendete Goldisotop (Au^{198}) emittiert zu 99,9 % eine γ -Strahlung mit einer Energie von 0,4118 MeV und eine β -Strahlung mit einer Energie von 0,96 MeV, deren Reichweite in Blei 3,56 mm beträgt.

Die auf die Abschirmung treffende γ -Strahlung wird auf 2,4 ‰ abgeschwächt, so daß die von der Leber stammenden Streustrahlen das Meßergebnis nicht beeinflussen können. Der Abstandsring aus Pappe, der die Einführung des Kaninchenohres in die Meßkammer ermöglichte, läßt jedoch einen Spalt von etwa 4 mm zwischen den Ringen der Bleiabschirmung frei. Hierdurch eindringende Strahlen können aber ebenfalls das Meßergebnis nicht beeinträchtigen, da der Szintillations-Kristall aus Geometriegründen (23) nicht von der einfallenden Strahlung direkt getroffen werden kann.

Die 10 Minuten lange Messung des Nulleffektes hatte erstens den Vorteil, daß ein genauerer Nullwert zu ermitteln war, und zweitens wurde eine bessere Adaptationsmöglichkeit an die veränderte, aber für das Tier durchaus physiologische Lage erreicht.

Die bei der blutigen Methode oft beobachtete willkürliche Blutsperre des Kaninchenohres, die wohl als eine Stress-Reaktion infolge der wiederholten Venenpunktionen aufzufassen ist, wurde bei der unblutigen Methode nicht beobachtet. Der Aktivitätsabfall des verabfolgten Kolloids konnte beliebig lang verfolgt werden.

2. Ergebnisse

Die Beeinflußbarkeit des sympathischen Nervensystems durch Röntgenstrahlen ist seit Jahrzehnten bekannt.

Die Erkrankungen im Bereich des sympathischen Nervensystems wurden auch durch segmentale Bestrahlung des Grenzstranges sowie durch regionale Bestrahlung bestimmter Nerven-Gefäß-Kreuzungspunkte (z.B. Scarpa'sches Dreieck), die als indirekte funktionelle Sympathicusstrahlenbehandlung bezeichnet werden, zum Teil mit Erfolg behandelt (14).

Unter Zugrundelegung der Tatsache, daß das gesamte Gefäßsystem durch Vagus und Sympathicus mit ihrem Einfluß auf die Gefäßweite gesteuert wird, erscheint der Gedanke der Beeinflußbarkeit der Organdurchblutung durch Strahlenreizung des Vegetativums durchaus annehmbar.

Diese Ansicht wird durch Untersuchungen von ZWANZGER (41) unterstützt, der eine signifikante Zunahme der Leberdurchblutung von 56 % nach Kopf-Hals-Bestrahlung mit 850 R bei Kaninchen nach 24 Stunden festgestellt hat. Dieses Ergebnis entspricht auch der von PABST und KLEMM (27) festgestellten Störungen der Leberfunktion nach Kopf-Hals-Bestrahlung, die als "Reaktion der mitbestrahlten Nervengebiete (Sympathisches System und Rückenmark) auf die nervöse Steuerung der Leberdurchblutung" interpretiert wurde. PABST und Mitarbeiter (28) konnten auch im Tierversuch (Kaninchen) eine gesicherte Durchblutungsabnahme der Leber nach Bestrahlung der Kopf-Hals-Region mit 3000 R feststellen. HADID (15) fand bei Kopf-Hals-Bestrahlung von Tuinor-Patienten ebenfalls eine eindeutige Zunahme der Bromthalein-Retention, welche er aber als Folge der Minutenvolumenverminderung und damit der Verminderung der

Leberdurchblutung deutet. Die Änderung des Herzminutenvolumens spielt zweifellos eine wesentliche Rolle für die Organdurchblutung; McINTYRE (24) bestimmte im Tierversuch nach intravenöser Goldinjektion gleichzeitig Herzminutenvolumen und Kolloidclearance der Leber. Er prüfte weiter das Verhalten der beiden Größen nach Endotoxininjektion und konnte zeigen, daß die scheinbare Verlängerung der Verschwindenhalbwertszeit in diesem Fall nur Ausdruck des veränderten Herzminutenvolumens ist.

Wir stellten auch bei drei durch Radiojodresektion athyreoten Kaninchen eine eindeutige Verlängerung der Verschwindenhalbwertszeit fest, welche für das verminderte Minutenvolumen des Herzens infolge der fehlenden Schilddrüsenhormone sprechen dürfte. Bemerkenswert ist aber, daß bei den athyreoten Tieren keine weitere signifikante Änderung der Leberclearance nach Bestrahlung der Kopf-Hals-Region zu verzeichnen war. Wenn man sich aber die innige Wechselwirkung zwischen vegetativ-nervösen und humoralen bzw. hormonalen Regulations-Mechanismen für die Steuerung der Leberdurchblutung vor Augen hält, dürfte eine Schlußfolgerung bezüglich der Ursache der Veränderung der Durchblutungsgröße der Leber unter Kopf-Hals-Bestrahlung anhand unserer Versuche zunächst nicht möglich sein.

Das unterschiedliche Verhalten der Leberdurchblutung bei Variation der Strahlendosis (500 - 3000 R) im Kopf-Hals-Bereich läßt lediglich eine Dosisabhängigkeit der funktionellen Veränderungen erkennen.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde eine unblutige Methode zur Bestimmung der Leber-Clearance mit radioaktivem Goldkolloid beschrieben. Die Methode erwies sich als reproduzierbar. Mit Hilfe dieser Methode wurde der Einfluß ionisierender Strahlung verschiedener Dosis im Kopf-Hals-Bereich auf die Leberdurchblutung an 32 Kaninchen untersucht.

Nach Bestrahlung mit 500 R war eine statistisch signifikante Zunahme von 18 % und nach 1200 R keine signifikante Änderung zu verzeichnen.

Ein Vergleich unserer Ergebnisse mit denen von ZWANZGER und PABST et al., die eine statistisch gesicherte Zu- und Abnahme der Leberdurchblutung nach 850 R bzw. 3000 R Bestrahlung gefunden hatten, läßt eine Dosisabhängigkeit der veränderten Durchblutungsgröße erkennen.

VI. LITERATUR

1. Beutel, A.: Zur Beeinflussung der Leberfunktion durch Röntgenstrahlen.
Strahlentherapie 45, 344 (1932)
2. Biozzi, G., B. Benacerraf, B. N. Halpern, C. Stiffel and B. Hillebrand:
Exploration of the phagocytic function of the **reticulo-**
endothelial system with heat denaturated human serum
albumin labelled with J^{131} and application to the
measurement of liver blood flow in normal man and in
some pathological conditions.
J. Lab. Clin. Med. 51, 230 (1958)
3. Biozzi, G., B. N. Halpern et C. Stiffel:
La cinétique de l'épuration sanguine des suspensions
colloïdales comme mesure de la circulation hépatique.
Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung.
Strahlentherapie, Sdbd. 3, 93 (1958)
4. Bloom, W.: Histopathology of irradiation from external and internal
sources.
New York, McGraw-Hill (1948)
5. Brecher, G., K. M. Endicott, H. Gump and H. D. Brawer:
Effects of X-Ray on lymphoid and hematopoietic tissues
of albino mice.
Blood 3, 1259 (1948)
6. Dietel, F. G.: Leberextrakt gegen Röntgenkater;
Strahlentherapie 48, 110-113 (1933)
7. Di Luzio, N. R.: Effect of X-Irradiation and Choline on the Reticulo-
Endothelial System of the Rat.
Amer. J. Physiology 181, 595 (1955)
8. Dobson, E. L. and H. B. Jones:
The behaviour of intravenously injected particulate
material. Its rate of disappearance from the blood
stream as a measure of liver blood flow.
Acta med. scand. (Suppl. 273) 144, 1-71 (1952)

9. Dobson, E. L., G. F. Warner, C. R. Finney and M. E. Jonstow:
The measurement of liver circulation by means of the ...
colloid disappearance rate.
Circulation 7, 690 (1953)
 10. Documenta Geigy:
Wissenschaftliche Tabellen.
J. R. Geigy AG., Basel, 1955
 11. Eichhorn, H. J., H. Ernst und H. Brendt:
Die Funktionsprüfung des retikulo-endothelialen Systems
der Leber mit kolloidalem Radiogold bei malignen Tumoren
und Hämatoblastosen.
Strahlentherapie 118, 1 (1962)
 12. Ellinger, F.: Medical Radiation Biology (1957)
Springfield, Illinois U. S. A.
 13. Gordon, L. E., D. B. Cooper and C. P. Miller:
Clearance of bacteria from the Blood Irradiated Rabbits.
Proc. Soc. exp. Biol. 89, 577 (1955)
 14. Gouin, J. et A. Bienvenue:
La radiothérapie sympathique.
Paris méd. 117-128 (1934)
 15. Hadid, D.: +) Untersuchungen über die Auswirkung therapeutischer Röntgen-
Teilkörperbestrahlungen auf die Leberfunktion.
Dissertation, München (1964)
 16. Hamel, H. K., G. Hjort, G. Johansen and P. R. Pürser:
The influence of Whole Body X-Irradiation on the Biosynthesis in Liver.
Acta Chem. Scand. 11, 1093 (1957)
 17. Haubold, U.: +)
Isotopenstudien zur Beeinflussbarkeit der Leberdurchblutung
durch konservative Maßnahmen.
Dissertation, München (1963)
 18. Heite, H. J.: Statistische Rechenblätter.
Lochkartenwerk Schlitz/Hessen
- Fehlerquellen der Kolloidclearancemethoden zur Bestimmung der Leberdurchblutung.
Deutscher Röntgenkongreß, Teil A, 35 (1964)

19. Höfer, R., E. Orgis und G. Pfeiffer:
Fehlerquellen der Kolloidclearancemethoden zur Bestimmung der Leberdurchblutung.
Deutscher Röntgenkongreß, Teil A, 35 (1964)
20. Höfer, R. und H. Vetter:
Radiogold- und Bromsulphalein-Clearance als klinischer Test der Leberfunktion.
Strahlentherapie, Sdb. 38, 115 (1958)
21. Kellersohn, C. und A. Desgrez (Orsay):
Funktionsdiagnostik der Leber mit Radionukliden.
Deutscher Röntgenkongreß, Teil A, 20 (1964)
22. Klemm, J. und H. W. Pabst: +)
Untersuchungen über den Einfluß therapeutischer Teilkörperbestrahlungen auf die Leberfunktion und die Schutzwirkung essentieller Phospholipide.
Strahlentherapie 123, 3 (1964)
23. Kohlrusch, F.: Praktische Physik, Band 2 (1956)
B. G. Teubner Verlagsgesellschaft, Stuttgart
24. Mac-Intyre, W. J., J. M. Moses and R. L. Schapiro:
The Relationship of Cardiac Output to Hepatic Blood Flow. Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung.
Strahlentherapie, Sdb. 5, 362 (1963)
25. Meredith, O. M. and W. Coffman:
Measurement of liver blood flow with radioactive colloidal gold.
American J. Physiol. 202, 1 (1962)
26. Nuklidkarte, zweite Auflage (Nachdruck 1963). Hrsg. v. Bundesministerium für wissenschaftliche Forschung.
Bearbeitet durch das Kernforschungszentrum, Karlsruhe, Institut für Radiochemie.
27. Pabst, H. W. und J. Klemm: +)
Isotopenstudien über die Leberdurchblutung und ihre Beeinflussung durch Teilkörperbestrahlung.
Deutscher Röntgenkongreß, Teil A, 259 (1963)

28. Pabst, H. W., J. Klemm und U. Haubold: +)
 Isotopenstudien über die Wirkung von Teilkörperbestrahlungen auf die Leberdurchblutung.
 Vortrag a. d. Tagung d. Gesellschaft f. Nuclearmedizin in Lausanne (1965)
29. Pabst, H. W., P. Peller und W. Behringer: +)
 Isotopenstudien über die Leberdurchblutung und ihre Beeinflußbarkeit.
 Klin. Wschr. 40, 505-512 (1962)
30. Peller, P.: +) Die Kolloidclearance der Leber als Indikator der Leberdurchblutung unter der Wirkung physikalischer Therapie.
 Dissertation, München (1962)
31. Playoust, M. R., J. Mc Rae and R. W. Boden:
 Inefficient Hepatic Extraction of Colloidal Gold; Resulting Inaccuracies in Determination of Hepatic Blood Flow.
 J. Lab. & Clin. Med. 54, 728 (1959)
32. Restrepo, I. E. and W. D. Warren:
 Radioaktive gold technique for the estimation of liver blood flow: normal values and technical considerations.
 Surgery 48, 748-757 (1960)
33. Scherer, E.: Cytologische und karyometrische Untersuchungen zur Strahlenwirkung auf Leber und Milz bei Anwendung von Total- und Teilbestrahlung.
 Strahlentherapie 100, 86 (1956)
34. Sheppard, C. W., G. Jordan and P. E. Hahn:
 Disappearance of isotopically labelled gold colloids from the circulation of the dog.
 American J. Physiol. 164, 345 (1950)
35. Stender, H. -St.:
 Die Wirkung ionisierender Strahlen auf die Antikörperbildung in Abhängigkeit von biologischen Faktoren.
 Strahlentherapie 107, 12 (1958)
36. Taplin, G. V., E. K. Dore and D. E. Johnson:
 Reticuloendothelial Funktionen in Man. Tracer Studies with Colloidal Suspensions of Human Albumin J 131. Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung.
 Strahlentherapie, Sdb. 5, 358 (1963)

37. Vetter, H.: Die Verwendung von Radiokolloiden zur Bestimmung der Leberdurchblutung.
IX. Int. Kongr. f. Radiologie, München 1959
38. Vetter, H., R. Falkner and A. Neumayr:
The disappearance rate of colloidal radiogold from the circulation and its applikation to the estimation of liver blood flow in normal and cirrhotic subjects.
L. Clin. Invest. 33, 1594 (1954)
39. Vetter, H. and N. Veall:
Radioisotopentechnik in der klinischen Forschung und Diagnostik (Leberdurchblutung S. 406-412)
40. Zilversmith, D. B. and G. A. Boyd:
The effect of particle size on blood clearance and tissue distribution of radioactive gold colloid.
J. Lab. Clin. Med. 40, 255 (1952)
41. Zwanzger, G.: †)
Der Einfluß ionisierender Strahlen auf die Leberdurchblutung des Kaninchens.
Dissertation, München (1964)

Die mit †) bezeichneten Arbeiten stammen aus Institut und Poliklinik für Physikalische Therapie und Röntgenologie der Universität München.

Für die Überlassung des Laborplatzes und für die großzügige Bereitstellung von Arbeitsmitteln bin ich Herrn Professor Dr. H. W. Pabst besonders dankbar.

Herrn Dr. J. Klemm danke ich herzlich für die mir während der Arbeit erwiesene Unterstützung.

Eine wertvolle Hilfe war mir Fräulein M. Fritz.

LEBENS LAUF

Am 12. Mai 1934 wurde ich als Sohn des Diplom-Landwirts Rahmatollah Scheybani und seiner Ehefrau Ezat geb. Scheybani in Teheran-Iran geboren.

Nach Absolvierung der Oberrealschule und Ablegung des Abiturs im "naturwissenschaftlichen Zweig" im Jahre 1953 verließ ich Teheran und begann im Sommer-Semester 1954 das Medizinstudium an der Universität in Hamburg.

Nach 4 Semestern wechselte ich zur Universität Mainz über, wo ich im März 1957 das Physikum ablegte.

Die klinischen Semester verbrachte ich in Mainz und München und beendete das Studium mit dem Staatsexamen im April 1962.

Vom Mai 1962 bis Ende Dezember 1964 war ich mit Unterbrechungen als Medizinalassistent an den Münchener Universitätskliniken für Kinderheilkunde, Frauenheilkunde, Chirurgie und Innere Medizin sowie im Institut und Poliklinik für Physikalische Therapie und Röntgenologie der Universität München tätig.

Seit Januar 1965 bin ich als Verwalter einer wissenschaftlichen Assistentenstelle am Rieder-Institut der Universität München und strebe den Facharzt für Röntgenologie und Strahlenheilkunde an.

